

Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

3. Addendum zum Projekt H23-03
(§-137h-Bewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (§-137H-BEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (§-137H-BEWERTUNG)

Projekt: H25-01

Version: 1.0

Stand: 09.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2039

DOI: 10.60584/H25-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei
Trikuspidalklappeninsuffizienz – 3. Addendum zum Projekt H23-03

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.04.2025

Interne Projektnummer

H25-01

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/H25-01>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz; 3. Addendum zum Projekt H23-03 (§-137h-Bewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/H25-01>.

Schlagwörter

Herzklappenprothesenimplantation, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Endovaskuläre Verfahren, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords

Heart Valve Prosthesis Implantation, Tricuspid Valve Insufficiency, Endovascular Procedures, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katrin Dreck
- Konstanze Angelescu
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Silke Richter-Mang

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Datensituation im Addendum H24-04	2
2.2 Zusätzlich verfügbare Unterlagen für die Bewertung im Addendum H25-01	2
2.3 Relevante Ergebnisse.....	3
2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.....	3
2.3.2 Abgleich zwischen den im Addendum H24-04 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen aus dem Studienbericht.....	3
2.3.3 Zusätzliche Ergebnisse aus dem Studienbericht	3
2.3.4 Zusammenfassung und Einordnung der Ergebnisse	14
3 Fazit	17
4 Literatur	18
Anhang A Ergebnistabellen aus dem Addendum H24-04	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung H23-03 und der Addenda H24-03 und H24-04 herangezogene Studiendokumente	2
Tabelle 2: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität (mITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr	4
Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (mITT-Effectiveness-Population); Auswertung nach 1 Jahr.....	6
Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt Parazentese (mITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr	7
Tabelle 5: Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (mITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr	7
Tabelle 6: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (mITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr.....	9
Tabelle 7: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu häufigen geräte- oder prozedurbezogenen SUEs (mITT-Safety-Population)	13
Tabelle 8: Ergebnisse aus H24-04 zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen – TRISCEND II	20
Tabelle 9: Ergebnisse aus H24-04 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mITT) – TRISCEND II; Auswertung nach 1 Jahr	22
Tabelle 10: Ergebnisse aus H24-04 zum Endpunkt Nebenwirkungen (SUEs) – TRISCEND II; Auswertung nach 1 Jahr	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest
EQ-5D-5L VAS	European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLGT	High Level Group Term (Begriff für die Gruppe hoher Ebene)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten
mITT	modified Intention to treat
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.04.2025 mit einer ergänzenden Bewertung zum Projekt H23-03 (Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz) [1] (und den zugehörigen Addenda H24-03 [2] und H24-04 [3]) beauftragt. Der Auftrag umfasst die Bewertung der übermittelten Studienunterlagen zur Studie TRISCEND II einschließlich des nun vollständig für die Bewertung vorliegenden Studienberichts.

Die in H24-04, dem 2. Addendum zum Projekt H23-03, dargestellten Ergebnisse der laufenden Studie TRISCEND II wurden im Rahmen der vorliegenden Bewertung mit den Ergebnissen im Studienbericht abgeglichen. Darüber hinaus wurde der Studienbericht auf zusätzliche relevante Informationen überprüft. Im vorliegenden Bericht wurden Änderungen und zusätzliche Auswertungen aus dem Studienbericht dargestellt. Anschließend wurde eine Zusammenfassung und Einordnung der gesamten Datenlage vorgenommen.

2 Bewertung

2.1 Datensituation im Addendum H24-04

Bei H24-04 handelte es sich um das 2. Addendum zum Projekt H23-03. Im Rahmen der Bewertung H24-04 lagen zu der Studie TRISCEND II die in Tabelle 1 aufgeführten Dokumente vor. Aufgrund der dabei unvollständigen Berichterstattung (unvollständige Auswertung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der TRISCEND-II-Studie) ließ sich keine Gesamtaussage zu Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit der endovaskulären Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz treffen. Das Bewertungsergebnis aus dem 1. Addendum H24-03, dass weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen sind, konnte also in H24-04 nicht adäquat überprüft werden [3].

Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung H23-03 und der Addenda H24-03 und H24-04 herangezogene Studiendokumente

Studie	Verfügbare Dokumente	Studientyp
TRISCEND II	Designpublikation [4] Registereintrag [5] Studienprotokoll (Version F) [6] SSED [7] Vollpublikationen [8,9]	RCT

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSED: Summary of Safety and Effectiveness Data

2.2 Zusätzlich verfügbare Unterlagen für die Bewertung im Addendum H25-01

Durch die im Rahmen der Beauftragung erfolgte Übermittlung von vollständigen Studienunterlagen zur laufenden Studie TRISCEND II liegen nun der Studienbericht in der Version A vom 06.02.2025 inklusive der Appendizes A bis M sowie mehrere Versionen des statistischen Analyseplans vor [10]. Darüber hinaus wurden mehrere Versionen des Studienprotokolls übermittelt.

Im Studienbericht sind die Auswertungen der Nachbeobachtungen nach 30 Tagen, 6 Monaten und 1 Jahr dargestellt. Die 1-jährige Nachbeobachtung für die gesamte randomisierte Kohorte wurde am 11.06.2024 abgeschlossen, und der Datenauszug für den Studienbericht wurde am 28.06.2024 erstellt. Es ist geplant, eine jährliche Nachbeobachtung von bis zu 5 Jahren durchzuführen.

2.3 Relevante Ergebnisse

2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der RCT TRISCEND II wurde in H24-04 endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Grund dafür waren insbesondere mangelnde Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. In den Studienunterlagen sind ebenfalls keine diesbezüglichen Angaben berichtet. Hinzu kam die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie der behandelnden Personen. Aufgrund des endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials der Studie liegen für alle im Folgenden berichteten Endpunkte Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor.

2.3.2 Abgleich zwischen den im Addendum H24-04 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen aus dem Studienbericht

Für die in H24-04 dargestellten Ergebnisse der Studie TRISCEND II (siehe Anhang A) wurde geprüft, ob es hierzu im Studienbericht wesentliche Abweichungen gibt; dies war nicht der Fall. Darüber hinaus wurde der Studienbericht auf zusätzliche relevante Informationen überprüft.

2.3.3 Zusätzliche Ergebnisse aus dem Studienbericht

Im Folgenden werden zusätzliche Auswertungen aus dem Studienbericht zur Studie TRISCEND II [10] dargestellt. Dies betrifft sowohl weitere Operationalisierungen von bereits in H24-04 berichteten Endpunkten als auch Ergebnisse zu bisher nicht berichteten Endpunkten sowie Subgruppenanalysen.

Die im Studienbericht für die Analyse der gesamten randomisierten Kohorte präspezifizierten Populationen umfassen nicht die Intention-to-treat(ITT)-Population, sondern je nach Endpunkt sogenannte modifizierte ITT(mITT)-Populationen. Somit sind in der Studie TRISCEND II Auswertungen der ITT-Population nicht vorgesehen [10]. In H24-04 wurden die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität basierend auf der ITT-Population selbst berechnet und für die Zeitpunkte nach 30 Tagen und nach 1 Jahr dargestellt (siehe Tabelle 8). Dieses Vorgehen wurde gewählt, um die 4 Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe, die innerhalb der maximal 14 Tage zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Beginn der Implantation verstorben sind, in der Auswertung zu berücksichtigen (4 weitere Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe haben innerhalb dieses Zeitraums ihre Studienteilnahme zurückgezogen).

Die nachfolgend dargestellten Auswertungen beziehen sich – wenn nicht anders angegeben – auf die Hauptauswertung basierend auf Daten der mITT-Safety-Population. Bezogen auf die Interventionsgruppe umfasst diese solche Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens

ein Prozedurversuch erfolgte, d. h. mindestens eine Hautinzision für den Zugang zur Oberschenkelvene.

Mortalität

Die im Rahmen des Addendums H24-04 bereits dargestellten Ergebnisse der Studie TRISCEND II zu Todesfällen jeglicher Ursache (zusammengesetzt aus den durch das Clinical Events Committee klassifizierten kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären Todesfällen) finden sich in Tabelle 8. Im Studienbericht wurde darüber hinaus das Hazard Ratio (HR) aller Patientinnen und Patienten für die von den Studienzentren berichtete Gesamtmortalität nach 1 Jahr dargestellt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität (mITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr

Auswertungszeitpunkt	Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz		Alleinige OMT		Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert
		n	%		n	%			
1 Jahr	221	34	13,2 ^a	108	22	16,8 ^a	0,81	[0,47; 1,38]	0,443 ^c

a. Kaplan-Meier-Schätzung
 b. Cox-Regressionsmodell
 c. eigene Berechnung

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OMT: optimierte medikamentöse Therapie

Die Auswertung der von den Studienzentren berichteten Gesamtmortalität beinhaltet auch Todesfälle von Patientinnen und Patienten, die ihre Studienteilnahme zurückgezogen haben. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,81; 95 %-KI: [0,47; 1,38]; p = 0,443) (siehe Tabelle 2). Dieses Ergebnis entspricht dem in H24-04 dargestellten Ergebnis des relativen Risikos (RR) der durch das Clinical Events Committee klassifizierten Todesfälle jeglicher Ursache nach 1 Jahr (RR: 0,83; 95 %-KI: [0,46; 1,49]; p = 0,534) (siehe Tabelle 8). In dieser Auswertung sind nur Ereignisse am oder nach dem Startdatum der Behandlung berücksichtigt.

Für den Zeitraum bis 30 Tage ist kein HR für die Gesamtmortalität im Studienbericht berichtet. Das für diesen Zeitpunkt in H24-04 dargestellte RR der durch das Clinical Events Committee klassifizierten Todesfälle jeglicher Ursache zeigte in der ITT-Population einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Intervention (RR: 13,5; 95 %-KI: [0,81; 225,37]; p = 0,010) (siehe Tabelle 8). Im Studienbericht fanden sich weitere Auswertungen nach 30 Tagen basierend auf der mITT-Population (z. B. die von den Studienzentren berichtete

Gesamtmortalität); darüber hinaus wurden eigene Berechnungen basierend auf der ITT-Population durchgeführt (jeweils nicht dargestellt). Im Unterschied zur Auswertung, die in H24-04 dargestellt wurde, zeigte keine dieser Auswertungen einen statistisch signifikanten Effekt.

In einer Subgruppenanalyse der Gesamtmortalität nach 1 Jahr zeigten sich bei den Subgruppenmerkmalen Alter (< 80 Jahre versus \geq 80 Jahre), Geschlecht und Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz (schwer, massiv oder torrential) jeweils keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lässt sich daher über den gesamten Beobachtungszeitraum weder ein Vor- noch ein Nachteil der Intervention erkennen.

Morbidität

Im Studienbericht zur Studie TRISCEND II werden Ergebnisse zu den 3 Endpunkten Gesundheitszustand, Parazentese, d. h. die Ableitung von Aszites (Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle) durch Punktion, und Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache berichtet, die in den in H24-04 herangezogenen Dokumenten zur Studie TRISCEND II nicht vorlagen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mittels visueller Analogskala des European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L VAS), liegen Daten der mITT-Effectiveness-Population vor (siehe Tabelle 3). Im Unterschied zu der zuvor beschriebenen mITT-Safety-Population (mindestens Hautinzision erfolgt) umfasst die mITT-Effectiveness-Population bezogen auf die Interventionsgruppe solche Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens die Einführung eines Katheters in die Oberschenkelvene vorgenommen wurde.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (mITT-Effectiveness-Population); Auswertung nach 1 Jahr

Instrument Intervention	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach 1 Jahr		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Transkatheter- Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
EQ-5D-5L VAS^c										
Transkatheter- Trikuspidal- klappenersatz	207	64,1	19,19	73,6	17,71	9,5	19,95	11,70	[6,51; 16,89]	< 0,001
alleinige OMT	95	63,6	19,76	61,4	21,58	-2,2	23,98	Hedges' g ^b : 0,55 [0,30; 0,79]		
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. b. eigene Berechnung c. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands. EQ-5D-5L VAS: European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions-5-Level visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention to treat; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OMT: optimierte medikamentöse Therapie; SD: Standardabweichung										

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich nach 1 Jahr ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (MD: 11,70; 95 %-KI: [6,51; 16,89]; p < 0,001). Hierbei lag das 95 %-KI für Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit lag dieser Effekt in einem relevanten Bereich (siehe Tabelle 3). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die fehlenden Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Mittelwert in der Kontrollgruppe ersetzt wurden. Das resultierende 95 %-KI für Hedges' g bestätigt die relevante Größenordnung des Effekts (Hedges' g: 0,45; 95 %-KI: [0,23; 0,67]). Für diesen Endpunkt lässt sich daher ein Vorteil der Intervention erkennen.

In Tabelle 4 sind Ergebnisse für den Endpunkt Parazentese dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt Parazentese (mITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr

Auswertungszeitpunkt	Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz		Alleinige OMT		Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
1 Jahr	214	3	1,3 ^a	94	2	1,8 ^a	0,72 ^{a, b}	[0,11; 4,81] ^{a, b}	0,733 ^b

a. basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung
 b. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OMT: optimierte medikamentöse Therapie; RR: relatives Risiko

Für den Endpunkt Parazentese zeigte sich nach 1 Jahr kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,72; 95 %-KI: [0,11; 4,81]; p = 0,733, siehe Tabelle 4). Für diesen Endpunkt lässt sich daher weder ein Vor- noch ein Nachteil der Intervention erkennen.

In Tabelle 5 sind Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (mITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr

Auswertungszeitpunkt	Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz		Alleinige OMT		Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a		
								n	%
1 Jahr	259	159	61,4	133	74	55,6	1,09	[0,91; 1,30]	0,408

a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [11])

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OMT: optimierte medikamentöse Therapie; RR: relatives Risiko

Wie bereits für den im Bericht H24-04 dargestellten Teilendpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 8) zeigte sich auch für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (RR: 1,09; 95 %-KI: [0,91; 1,30]; p = 0,408) nach 1 Jahr kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 5). Für diesen Endpunkt lässt sich daher weder ein Vor- noch ein Nachteil der Intervention erkennen.

Der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache beinhaltet nicht die Indexhospitalisierung infolge der Implantation des endovaskulären Trikuspidalklappenersatzes. Die Krankenhausaufenthaltsdauer, die durch die Implantation in der Interventionsgruppe nötig war, belief sich im Mittel auf 5,3 Tage (SD: 6,22), davon 2,9 Tage auf der Intensivstation (SD: 3,56).

Für die Ergebnisse der übrigen Morbiditätsendpunkte, die bereits im Bericht H24-04 dargestellt wurden (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention, Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Implantation eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems [RVAD] bzw. Herztransplantation, Myokardinfarkt und Schlaganfall), wird auf Tabelle 8 verwiesen. Bei diesen Endpunkten war ebenfalls jeweils weder ein Vor- noch ein Nachteil der Intervention erkennbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Studienbericht der Studie TRISCEND II keine für die vorliegende Bewertung relevanten zusätzlichen Auswertungen vor. Für die Ergebnisse der Subskalen Mental Component Summary (MCS) und Physical Component Summary (PCS) des Short Form-36 Health Survey (SF-36) sowie des Gesamtscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) wird auf Tabelle 9 verwiesen. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen ein Vorteil der Intervention bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität erkennen.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wurden in der Studie TRISCEND II gemäß der Klassifikation des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) in der Version 26.1 erfasst. Die Ereignisse wurden den entsprechenden sogenannten Begriffen für die Gruppe hoher Ebene (High Level Group Terms, HLGTs) oder den bevorzugten Begriffen (Preferred Terms, PTs) zugeordnet. HLGTs und PTs sind den Systemorganklassen (SOCs) untergeordnet, wobei HLGTs die 2. Ebene und PTs die 4. Ebene von insgesamt 5 Hierarchieebenen darstellen. Patientenbasierte Auswertungen (Anzahl von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis pro Studienarm) zu Nebenwirkungen liegen im Studienbericht neben den PTs nun zusätzlich auch auf Basis von HLGTs vor. Im Studienbericht wird darüber hinaus eine patientenbasierte Auswertung zur SUE-Gesamtrate sowie zu geräte- und prozedurbezogenen SUEs berichtet.

In Tabelle 6 sind die patientenbasierte SUE-Gesamtrate, häufige SUEs sowie weitere SUEs, die im vorliegenden medizinischen Kontext als relevant für die Bewertung erachtet werden, dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (MITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

SUEs HLGT PT	Transkatheter- Trikuspidalklappen ersatz			Alleinige OMT			Transkatheter- Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis			Patientinnen und Patienten mit Ereignis			RR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
	N	n	%	N	n	%			
Gesamtrate	259	187	72,2	133	65	48,9	1,48	[1,22; 1,79]	< 0,001
Häufige SUEs^c									
Herzversagen	259	72	27,8	133	35	26,3	1,06	[0,75; 1,49]	0,791
Herzinsuffizienz	259	25	9,7	133	12	9,0	1,07	[0,56; 2,06]	0,879
Herzinsuffizienz akut	259	19	7,3	133	12	9,0	0,81	[0,41; 1,62]	0,616
Stauungsinsuffizienz	259	19	7,3	133	11	8,3	0,89	[0,43; 1,81]	0,791
Herzrhythmusstörungen	259	74	28,6	133	9	6,8	4,22	[2,18; 8,17]	< 0,001
Vorhofflimmern	259	18	6,9	133	4	3,0	2,31	[0,80; 6,69]	0,126
Atrioventrikulärer Block komplett	259	19 ^d	7,3	133	2	1,5	4,88	[1,15; 20,63]	0,016
Bradykardie	259	14	5,4	133	0	0	14,95	[0,90; 248,62]	0,007
Infektionen – Erreger nicht spezifiziert	259	38	14,7	133	14	10,5	1,39	[0,78; 2,48]	0,311
Pneumonie	259	13	5,0	133	4	3,0	1,67	[0,55; 5,02]	0,408
Erkrankungen der Nieren (ausschl. Nephropathien)	259	27	10,4	133	12	9,0	1,16	[0,60; 2,21]	0,736
Akute Nierenschädigung	259	19	7,3	133	9	6,8	1,08	[0,50; 2,33]	0,879
Erkrankungen der Atemwege ANE	259	21	8,1	133	8	6,0	1,35	[0,61; 2,96]	0,477
Akute respiratorische Insuffizienz	259	11	4,2	133	3	2,3	1,88	[0,53; 6,63]	0,407
Verletzungen ANE	259	19	7,3	133	5	3,8	1,95	[0,75; 5,11]	0,165
Gastrointestinale Blutungen ANE	259	18	6,9	133	4	3,0	2,31	[0,80; 6,69]	0,126
Verfahrensbedingte Verletzungen und Komplikationen ANE	259	18	6,9	133	2	1,5	4,62	[1,09; 19,62]	0,021
Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts	259	16	6,2	133	2	1,5	4,11	[0,96; 17,60]	0,040
Erkrankungen der Pleura	259	12	4,6	133	5	3,8	1,23	[0,44; 3,42]	0,736
Pleuraerguss	259	10	3,9	133	5	3,8	1,03	[0,36; 2,94]	0,998
Anämien nicht-hämolytisch und Knochenmarkdepression	259	9	3,5	133	7	5,3	0,66	[0,25; 1,73]	0,422
Erkrankungen der Koronararterien	259	12	4,6	133	4	3,0	1,54	[0,51; 4,68]	0,461

Tabelle 6: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (mITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

SUEs HLGT PT	Transkatheter- Trikuspidalklappen ersatz			Alleinige OMT			Transkatheter- Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis			Patientinnen und Patienten mit Ereignis			RR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
	N	n	%	N	n	%			
Erkrankungen und Schock durch erniedrigten und unspezifischen Blutdruck	259	15	5,8	133	1	0,8	7,70	[1,03; 57,68]	0,018
Bakterielle infektiöse Erkrankungen	259	12	4,6	133	2	1,5	3,08	[0,70; 13,57]	0,126
Erkrankungen der Herzklappen	259	7	2,7	133	7	5,3	0,51	[0,18; 1,43]	0,217
Komplikationen in Verbindung mit dem Medizinprodukt	259	13	5,0	133	1	0,8	6,68	[0,88; 50,48]	0,033
Thrombose an einem Herzklappenersatz	259	10	3,9	133	0	0	10,82	[0,64; 183,29]	0,023
Allgemeine Systemerkrankungen ANE	259	12	4,6	133	1	0,8	6,16	[0,81; 46,88]	0,046
Erkrankungen der unteren Atemwege (ausschl. Obstruktion und Infektion)	259	11	4,2	133	1	0,8	5,65	[0,74; 43,29]	0,059
Erkrankungen des Myokards	259	12	4,6	133	0	0	12,88	[0,77; 215,95]	0,012
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	259	11	4,2	133	0	0	11,85	[0,70; 199,62]	0,017
Weitere SUEs									
Arrhythmie	259	6	2,3	133	1	0,8	3,08	[0,37; 25,33]	0,323
Blutung an der Stelle eines Gefäßzugangs	259	5	1,9	133	0	0	5,67	[0,32; 101,76]	0,126
Herzperforation	259	3	1,2	133	0	0	3,61	[0,19; 69,33]	0,238
Herzklappenprothesen-Regurgitation	259	3	1,2	133	0	0	3,61	[0,19; 69,33]	0,238
Funktionsstörung einer Herzklappenprothese	259	3	1,2	133	0	0	3,61	[0,19; 69,33]	0,238
Beschädigung einer Medizinproduktleitung	259	2	0,8	133	0	0	2,58	[0,12; 53,29]	0,407
Funktionsstörung eines Medizinprodukts	259	2	0,8	133	0	0	2,58	[0,12; 53,29]	0,407
Tod ^e	259	1	0,4	133	2	1,5	0,26	[0,02; 2,81]	0,311

Tabelle 6: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (mITT-Safety-Population); Auswertung nach 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

SUEs HLGT PT	Transkatheter- Trikuspidalklappen ersatz			Alleinige OMT			Transkatheter- Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis			Patientinnen und Patienten mit Ereignis			RR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
	N	n	%	N	n	%			
a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch) b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [11]]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden c. Dargestellt sind alle HLGT und PT, die aufgetreten sind bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe oder bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe. d. Dieses Ergebnis ist diskrepant zu dem in Tabelle 7 dargestellten Ergebnis von 25 Patientinnen und Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Tagen. e. Todesfälle, die dem HLGT „Tödliche Folgen“ zugeordnet wurden. ANE: anderswo nicht erfasst; HLGT: High Level Group Term (Begriff für die Gruppe hoher Ebene, MedDRA Version 26.1); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; mITT: modified Intention to treat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OMT: optimierte medikamentöse Therapie; PT: Preferred Term (Bevorzugter Begriff, MedDRA-Version 26.1); RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis									

Für den Endpunkt SUE-Gesamtrate (RR: 1,48; 95 %-KI: [1,22; 1,79]; $p < 0,001$) zeigte sich nach 1 Jahr ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention (siehe Tabelle 6). Für diesen Endpunkt lässt sich daher ein Nachteil der Intervention erkennen.

Im frühen Zeitraum (≤ 30 Tage) zeigte sich, dass bei 48,6 % der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und bei 9,8 % in der Kontrollgruppe SUEs auftraten. Im späteren Zeitraum (> 30 Tage bis ≤ 365 Tage) traten bei 53,0 % in der Interventionsgruppe und bei 48,4 % in der Kontrollgruppe SUEs auf. Die früh aufgetretenen SUEs, insbesondere der HLGT Herzrhythmusstörungen (früher Zeitraum [≤ 30 Tage]: Interventionsgruppe: 22,4 %, Kontrollgruppe: 0,8 %), bestimmten daher maßgeblich den Effekt der Gesamt-SUEs.

Bei den häufigen SUEs handelt es sich um die HLGTs und PTs, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe oder bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe aufgetreten sind. Im vorliegenden Bericht werden diese unterschiedlichen Trennwerte innerhalb der Studie TRISCEND II (je Arm) zugrunde gelegt, weil aufgrund der 2:1-Randomisierung unterschiedlich große Studienarme innerhalb der Studie vorliegen. Bei den nachfolgend dargestellten RR-Ergebnissen ist zu beachten, dass aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden eine Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) vorliegen kann. Unter den häufigen SUEs ergab sich für 7 von 19 dargestellten HLGTs jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention (siehe

Tabelle 6). Dies betraf die HLGs Herzrhythmusstörungen (RR: 4,22; 95 %-KI: [2,18; 8,17]; $p < 0,001$), verfahrensbedingte Verletzungen und Komplikationen (anderswo nicht erfasst) (RR: 4,62; 95 %-KI: [1,09; 19,62]; $p = 0,021$), Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts (RR: 4,11; 95 %-KI: [0,96; 17,60]; $p = 0,040$), Erkrankungen und Schock durch erniedrigten und unspezifischen Blutdruck (RR: 7,70; 95 %-KI: [1,03; 57,68]; $p = 0,018$), Komplikationen in Verbindung mit dem Medizinprodukt (RR: 6,68; 95 %-KI: [0,88; 50,48]; $p = 0,033$), allgemeine Systemerkrankungen (anderswo nicht erfasst) (RR: 6,16; 95 %-KI: [0,81; 46,88]; $p = 0,046$) und Erkrankungen des Myokards (RR: 12,88; 95 %-KI: [0,77; 215,95]; $p = 0,012$).

Daneben ergab sich unter den häufigen SUEs für 4 von 12 dargestellten PTs jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention (siehe Tabelle 6). Dies betraf die PTs atrioventrikulärer Block komplett (RR: 4,88; 95 %-KI: [1,15; 20,63]; $p = 0,016$), Bradykardie (RR: 14,95; 95 %-KI: [0,90; 248,62]; $p = 0,007$), Thrombose an einem Herzklappenersatz (RR: 10,82; 95 %-KI: [0,64; 183,29]; $p = 0,023$) und Funktionsstörung des rechten Ventrikels (RR: 11,85; 95 %-KI: [0,70; 199,62]; $p = 0,017$).

Unter den 8 weiteren SUEs (jeweils PT Arrhythmie, Blutung an der Stelle eines Gefäßzugangs, Herzperforation, Herzklappenprothesen-Regurgitation, Funktionsstörung einer Herzklappenprothese, Beschädigung einer Medizinprodukteleitung, Funktionsstörung eines Medizinprodukts und Tod) ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 6).

Die HLGs und PTs, bei denen jeweils ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vorlag, traten ausschließlich zuungunsten der Interventionsgruppe auf (siehe Tabelle 6). Insgesamt lässt sich daher bei den SUEs ein Nachteil der Intervention erkennen. Die bereits kurz nach der Implantation (bis 30 Tage) aufgetretenen SUEs bestimmten dabei maßgeblich den Effekt der Gesamt-SUEs.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwere Blutungen und Implantation eines Herzschrittmachers oder eines kardialen elektronischen Geräts, die bereits in H24-04 dargestellt wurden, wird auf Tabelle 8 verwiesen. Bei diesen beiden Endpunkten zeigte sich nach 1 Jahr jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Interventionsgruppe, was ebenfalls einen Nachteil der Intervention erkennen lässt.

Im vorliegenden Bericht werden Ergebnisse zu geräte- und prozedurbezogene SUEs ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu häufigen geräte- oder prozedurbezogenen SUEs (mITT-Safety-Population)

SUEs (PT) ^a	Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz				
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis innerhalb von 30 Tagen			Patientinnen und Patienten mit Ereignis innerhalb 1 Jahres	
	N	n	%	n	%
Akute Nierenschädigung	259	13	5,0	14	5,4
Atrioventrikulärer Block komplett ^b	259	25 ^b	9,7	26 ^b	10,0
Bradykardie	259	10	3,9	12	4,6
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	259	11	4,2	11	4,2
Herzinsuffizienz	259	13	5,0	20	7,7

a. Dargestellt sind alle PT, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe aufgetreten sind. Gerätebezogen umfasst möglicherweise gerätebezogen, wahrscheinlich gerätebezogen und gerätebezogen. Prozedurbezogen umfasst möglicherweise prozedurbezogen, wahrscheinlich prozedurbezogen und prozedurbezogen.

b. Dieses Ergebnis ist diskrepant zu dem in Tabelle 6 dargestellten Ergebnis von 19 Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach 1 Jahr.

mITT: modified Intention to treat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term (Bevorzugter Begriff, MedDRA Version 26.1); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Zu den häufigen geräte- oder prozedurbezogenen SUEs zählten 5 PTs, die überwiegend bereits innerhalb der ersten 30 Tage auftraten (siehe Tabelle 7).

Im Studienbericht wird keine Gesamtrate für geräte- und prozedurbezogene SUEs berichtet. Es finden sich bspw. Angaben, dass innerhalb von 30 Tagen bei 90 Patientinnen und Patienten ein gerätebezogenes SUE und bei 99 Patientinnen und Patienten ein prozedurbezogenes SUE auftrat. Diese Darstellung lässt außer Acht, dass ein SUE sowohl gerätebezogen als auch prozedurbezogen sein kann. Da die Darstellung der jeweiligen Raten für die geräte- bzw. prozedurbezogenen SUEs nicht gänzlich schlüssig ist (vergleiche auch die diskrepanten Ergebnisse für den PT atrioventrikulärer Block komplett in Tabelle 6 und Tabelle 7), wird auf eine Darstellung weiterer berichteter Ergebnisse verzichtet.

Sensitivitätsanalysen

Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe, die im Rahmen der frühen Versionen des klinischen Prüfplans der Studie TRISCEND II (d. h. der Versionen A bis C) ihre Zustimmung zur Studienteilnahme erteilt haben, konnten bereits nach der 1-jährigen Follow-up-Erhebung für den Erhalt der Prüfintervention (Cross-over) in Frage kommen (in späteren Versionen des Prüfplans war dies ab Markverfügbarkeit des Medizinprodukts oder nach dem 2-Jahres-Follow-up erlaubt). Diese Option nutzten gemäß Studienbericht 22 Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe (22 / 133 = 17 %) innerhalb des zulässigen Zeitfensters für die

Endpunkterhebung (Tag 320 bis Tag 410 nach Randomisierung). Im Studienbericht liegen Sensitivitätsanalysen vor, in denen Beobachtungen dieser Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Cross-overs zensiert wurden. Die Auswertungen mit Zensierung für die Endpunkte Mortalität und SUEs wurden geprüft und dabei wurden keine wesentlichen Abweichungen zu den zuvor dargestellten Hauptauswertungen basierend auf unzensierten Daten der mITT-Safety-Population festgestellt.

Insgesamt nutzten bis zum Zeitpunkt des Datenauszugs für den Studienbericht (28.06.2024) 58 Patientinnen und Patienten die Option eines Cross-overs. Bei 36 Patientinnen und Patienten fand das Cross-over nach Tag 410 statt, also nach dem Zeitraum, der im Studienbericht betrachtet wird.

2.3.4 Zusammenfassung und Einordnung der Ergebnisse

Aus den Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtmortalität ist über den gesamten Beobachtungszeitraum weiterhin kein Vor- oder Nachteil erkennbar.

Für den Morbiditätsendpunkt Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D-5L VAS, zeigte sich nach 1 Jahr ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten der Intervention (siehe Tabelle 3). Für die übrigen Morbiditätsendpunkte (Parazentese, Hospitalisierungen, Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention, Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Implantation eines RVAD bzw. Herztransplantation, Myokardinfarkt und Schlaganfall) war jeweils weder ein Vor- noch ein Nachteil der Intervention erkennbar.

Bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich basierend auf dem SF-36 und dem KCCQ insgesamt weiterhin ein Vorteil der Intervention erkennen (siehe Tabelle 9).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigten sich nach 1 Jahr jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Intervention, und zwar für die Endpunkte SUE-Gesamtrate, schwere Blutungen, Implantation eines Herzschrittmachers oder eines kardialen elektronischen Geräts sowie für mehrere HLGTs und PTs unter den häufigen SUEs. Im Studienbericht finden sich weiterhin keine patientenbasierten Auswertungen zu SUE-Raten der SOCs. Es lässt sich jedoch durch die Aufschlüsselung nach HLGTs zusätzlich zu den PTs erkennen, dass mehr Gruppenunterschiede statistische Signifikanz erreichen. 4 HLGTs zeigen jeweils statistisch signifikante Gruppenunterschiede zuungunsten der Intervention, obwohl keiner der dazugehörigen PTs häufig aufgetreten ist: Verfahrensbedingte Verletzungen und Komplikationen ANE, Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts, Erkrankungen und Schock durch erniedrigten und unspezifischen Blutdruck und Allgemeine Systemerkrankungen ANE (siehe Tabelle 6). Eine mögliche Unterschätzung der Risiken für Patientinnen und Patienten durch die alleinige Darstellung der PTs ist durch das Vorliegen der SUE-Gesamtrate

hinfällig. Insgesamt ließ sich bei den Nebenwirkungen ein Nachteil der Implantation des endovaskulären Trikuspidalklappenersatzes erkennen.

Während in H24-04 auf Basis der damals vorliegenden Dokumente (siehe Tabelle 1) die Berichterstattung als unvollständig kritisiert worden war, ist nun durch Vorlage der vollständigen Studienunterlagen die Datenlage hinreichend aussagekräftig für die Bewertung des Nutzens und Schadens.

Im Folgenden werden die zuvor beschriebenen Vor- und Nachteile eingeordnet.

Bei den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Gesundheitszustand ist zu berücksichtigen, dass gemäß Studienbericht keine Verblindung der Patientinnen und Patienten, der Prüferinnen und -ärzte, der Mitglieder des Clinical Events Committees sowie des Personals der Studienzentren und des Zentrallabors für echokardiografische Bildgebung vorlag. Im Abschnitt zu den Studienlimitationen wird diesbezüglich diskutiert, dass die Kenntnis der Behandlungszuweisung u. a. die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten wie dem KCCQ, aber auch zum 6MWT in beiden Behandlungsgruppen beeinflusst haben könnte [10]. Der Effekt insbesondere beim KCCQ liegt jedoch in einer Größenordnung (siehe Tabelle 9), die nicht allein durch den Einfluss von Verzerrung plausibel erklärbar wäre.

Bei der Abwägung von Nutzen und Schaden sind hinsichtlich der Schadensseite insbesondere die Dauer bzw. Reversibilität der aufgetretenen SUEs zu betrachten. Die 4 häufigen PTs mit statistisch signifikanten Nachteilen aufseiten der Intervention – atrioventrikulärer Block komplett, Bradykardie, Funktionsstörung des rechten Ventrikels und Thrombose an einem Herzklappenersatz (siehe Tabelle 6) – werden als therapierbar eingeschätzt, sodass jedenfalls bei früher Erkennung und Behandlung vermutlich keine dauerhaften Einschränkungen durch sie zu erwarten sind. Zwar können diese Ereignisse lebensbedrohlich sein, dies fließt jedoch in die Ergebnisse zur Gesamtmortalität ein, und dort zeigten sich insgesamt keine Vor- oder Nachteile. Die statistisch signifikant häufigere Implantation von Herzschrittmachern oder von kardialen elektronischen Geräten in der Interventionsgruppe spiegelt die Art und Verteilung der aufgetretenen SUEs, insbesondere der Herzrhythmusstörungen wider (siehe Tabelle 6), die auf diese Weise therapiert wurden.

In der Gesamtschau überwiegen die Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Gesundheitszustand die Nachteile hinsichtlich der SUEs. Letztendlich wird eine individuelle Abwägung durch die Patientinnen und Patienten bei der Therapieentscheidung eine wesentliche Rolle spielen. Es kann angenommen werden, dass bei einer ohnehin schon schwer erkrankten Population wie derjenigen der Studie TRISCEND II ein Teil der Patientinnen und Patienten die Risiken der Intervention in Aussicht auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität in Kauf nimmt. Um diesbezüglich eine informierte

Entscheidung treffen zu können, ist eine sorgfältige Aufklärung seitens der Ärztinnen und Ärzte essenziell.

Mit den vollständigen Studienunterlagen zur RCT TRISCEND II und Auswertungen bis zu 1 Jahr nach Implantation liegen nun ausreichend aussagekräftige Ergebnisse zur Bewertung des Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes vor. Zwar sind weitere Auswertungen zu späteren Messzeitpunkten (nach 2, 3, 4 und 5 Jahren) geplant. Aufgrund des hohen Anteils von Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe, die bereits zum Zeitpunkt des Datenauszugs für den Studienbericht die Prüfintervention erhalten hatten (Cross-over, 58 / 133 = 44 %), sind die späteren Auswertungen jedoch nicht mehr im Sinne eines randomisierten Vergleichs interpretierbar. Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten werden daher erwartbar wenig an der Abwägung von Nutzen und Schaden ändern können. Sie können jedoch – mit entsprechenden Einschränkungen, da ein aussagekräftiger Vergleichsarm fehlen dürfte – zusätzliche Erkenntnisse zum Beispiel zu möglichen Spätfolgen und zur Haltbarkeit des Implantats liefern.

3 Fazit

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse Vorteile der endovaskulären Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz in Hinblick auf die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand. Gleichzeitig zeigte die Methode Nachteile hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs), insbesondere im Zeitraum bis 30 Tage nach Implantation. Ein großer Teil der SUEs dürfte jedoch bei entsprechend früher Erkennung und Behandlung reversibel und nicht mit dauerhaften Einschränkungen verbunden sein. Daher überwiegen diese Nachteile nicht die Vorteile der Methode. Eine sorgfältige Aufklärung und eine informierte Entscheidungsfindung ist jedoch angesichts der mit der Methode verbundenen Risiken essenziell.

Auf Basis von vollständigen Studienunterlagen zur laufenden Studie TRISCEND II lässt sich somit im Sinne von § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V ein Nutzen der Behandlung mittels Trikuspidalklappenersatz im Vergleich zur alleinigen optimierten medikamentösen Therapie erkennen.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz; Bewertung gemäß § 137h SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/H23-03>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz; Addendum zum Projekt H23-03 [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/H24-03>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz; 2. Addendum zum Projekt H23-03 [online]. 2025 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/H24-04>.
4. Grayburn PA, Kodali SK, Hahn RT et al. TRISCEND II; Novel Randomized Trial Design for Transcatheter Tricuspid Valve Replacement. Am J Cardiol 2024; 225: 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.06.009>.
5. Edwards Lifesciences. TRISCEND II Pivotal Trial [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2025]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482062>.
6. Edwards Lifesciences. Edwards EVOQUE Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz; Pivotal klinische Untersuchung der Sicherheit und klinischen Wirksamkeit eines neuen Produktes; Kurztitel: TRISCEND II Pivotal Studie; Klinischer Prüfplan [unveröffentlicht]. 2022.
7. Food and Drug Administration. FDA Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) [online]. 2024 [Zugriff: 27.08.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf23/P230013B.pdf.
8. Hahn RT, Makkar R, Thourani VH et al. Transcatheter Valve Replacement in Severe Tricuspid Regurgitation. N Engl J Med 2024. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401918>.
9. Arnold SV, Hahn RT, Thourani VH et al. Quality of Life After Transcatheter Tricuspid Valve Replacement; 1-Year Results From TRISCEND II Pivotal Trial. J Am Coll Cardiol 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.10.067>.
10. Kultgen P, Starksen M, Nguyen D. TRISCEND II Pivotal Trial; Extended Phase Clinical Study Report: 1-Year Outcomes for Randomized Cohort [unveröffentlicht]. 2025.
11. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

12. Higgins JPT, White IR, AM W. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.

<https://doi.org/10.1177/1740774508091600>

Anhang A Ergebnistabellen aus dem Addendum H24-04

Tabelle 8: Ergebnisse aus H24-04 zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen – TRISCEND II (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz			Alleinige OMT			Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		RR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Gesamt mortalität									
nach 30 Tagen	267	13 ^a	4,9	133	0	0	13,5 ^b	[0,81; 225,37] ^b	0,010 ^b
nach 1 Jahr	267	34 ^a	12,6 ^c	133	14	15,2 ^c	0,83 ^{c, d}	[0,46; 1,49] ^{c, d}	0,534 ^{c, d}
bis zu 18 Monate ^e	259	38 ^{c, d}	14,8 ^c	133	31 ^{c, d}	23,4 ^c	0,63 ^{c, d}	[0,31; 1,29] ^{c, d}	0,204 ^{c, d}
Ergebnisse nach 1 Jahr									
Morbidität									
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	259	54 ^{c, d}	20,9 ^c	133	35 ^{c, d}	26,1 ^c	0,80 ^{c, d}	[0,54; 1,19] ^{c, d}	0,268 ^{c, d}
Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention	259	2	0,8	133	4	3,0	0,26 ^b	[0,05; 1,38] ^b	0,104 ^b
Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (6MWT) ^f	185	88 ^d	47,6	88	28 ^d	31,8	1,49 ^b	[1,06; 2,10] ^b	0,014 ^b
	229 ^g			119 ^g			1,40	[0,99; 1,98]	0,056
Implantation eines RVADs bzw. Herztransplantation	259	0	0	133	0	0	–	–	–
Myokardinfarkt	259	5	1,9	133	1	0,8	2,57 ^b	[0,30; 21,75] ^b	0,422 ^b
Schlaganfall	259	4	1,5	133	0	0	4,64 ^b	[0,25; 85,51] ^b	0,160 ^b
Nebenwirkungen									
schwere Blutungen ^h	259	40	15,4	133	7	5,3	2,93 ^b	[1,35; 6,37] ^b	0,003 ^b
Implantation eines Herzschrittmachers oder eines kardialen elektronischen Geräts	259	45	17,4	133	3	2,3	7,70 ^b	[2,44; 24,32] ^b	< 0,001 ^b

Tabelle 8: Ergebnisse aus H24-04 zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen – TRISCEND II (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz		Alleinige OMT		Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	RR	[95 %-KI]	p-Wert
	n	%	n	%			
<p>a. Darunter sind 4 Patientinnen und Patienten, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Beginn der Implantation verstorben sind.</p> <p>b. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [11]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>c. basierend auf Kaplan-Meier-Kurve</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts, der der Zwischenanalyse in der SSED zugrunde liegt (Dezember 2023), hatte nur ein Teil der randomisierten Patientinnen und Patienten der Studie eine Beobachtungsdauer von 18 Monaten erreicht. Auch hatten zu diesem Zeitpunkt noch nicht alle Patientinnen und Patienten die 1-Jahres-Auswertung durchlaufen und ein Cross-over der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe war gemäß der damaligen Protokollversion zu diesem Messzeitpunkt noch nicht vorgesehen.</p> <p>f. Responsekriterium: Verbesserung der Gehstrecke um mindestens 30 Meter</p> <p>g. eigene Sensitivitätsanalyse: fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen wurden gemäß Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Kontrollarm ersetzt und eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [12]) vorgenommen, p-Wert aus Wald-Test. Unter Abzug der Todesfälle ergab sich ein Anteil von Patientinnen und Patienten mit fehlenden, zu ersetzenden Werten von 19 % in der Interventions- und 26 % in der Kontrollgruppe.</p> <p>h. Blutungen, die gemäß Definition des MVARC als schwerwiegend, ausgedehnt, lebensbedrohlich oder tödlich klassifiziert wurden.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; KI: Konfidenzintervall; MVARC: Mitral Valve Academic Research Consortium; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OMT: optimierte medikamentöse Therapie; RR: relatives Risiko; RVAD: rechtsventrikuläres Unterstützungssystem; SSED: Summary of Safety and Effectiveness Data</p>							

Tabelle 9: Ergebnisse aus H24-04 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mITT) – TRISCEND II; Auswertung nach 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Instrument Intervention	Werte Studienbeginn			Werte nach 12 Monaten			Intervention vs. Vergleich		
	N ^a	MW	SD	N ^b	MW ^c	95 % [KI] ^c	MD ^c	[95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
SF-36 PCS^d									
Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz	259	35,5	8,3	208	40,4	[39,3; 41,5]	4,3	[2,3; 6,2]	< 0,001
alleinige OMT	133	34,5	8,5	96	36,2	[34,6; 37,8]	Hedges' g: 0,46 [0,25; 0,67] ^e		
SF-36 MCS^d									
Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz	259	50,2	10,7	208	54,1	[52,8; 55,3]	5,9	[3,7; 8,2]	< 0,001
alleinige OMT	133	49,4	11,3	96	48,1	[46,3; 50,0]	Hedges' g: 0,55 [0,33; 0,76] ^e		
KCCQ^d									
Gesamtscore									
Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz	259	52,8	22,0	212	72,4	[69,8; 75,1]	17,8	[13,0; 22,5]	< 0,001
alleinige OMT	133	50,6	21,4	96	54,7	[50,8; 58,6]	Hedges' g: 0,78 [0,57; 1,00] ^e		
Domäne körperliche Einschränkung									
Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz	259	56,6	23,4	208	66,9	[63,9; 69,8]	10,7	[5,5; 16,0]	
alleinige OMT	133	54,3	22,0	96	56,1	[51,8; 60,5]			
Domäne psychische Lebensqualität									
Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz	259	46,3	23,8	212	74,9	[71,8; 77,9]	23,4	[18,0; 28,8]	
alleinige OMT	133	43,5	23,9	96	51,5	[47,0; 56,0]			
Domäne Symptome									
Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz	259	55,3	25,2	212	75,5	[72,6; 78,3]	16,8	[11,7; 21,8]	
alleinige OMT	133	53,1	24,7	96	58,7	[54,5; 62,9]			
Domäne soziale Einschränkung									
Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz	259	52,4	29,5	194	71,5	[67,8; 75,2]	21,5	[14,9; 28,0]	
alleinige OMT	133	51,0	29,4	93	50,0	[44,6; 55,4]			
a. randomisierte Patientinnen und Patienten									
b. Patientinnen und Patienten mit beobachtetem Wert nach 12 Monaten. In die Berechnung der Effektschätzungen gehen Werte von allen Zeitpunkten ein.									
c. Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), mit Behandlung, Zeit und Interaktion zwischen Behandlung und Zeit als Kovariablen.									
d. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.									
e. eigene Berechnung									

Tabelle 9: Ergebnisse aus H24-04 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mITT) – TRISCEND II; Auswertung nach 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Instrument Intervention	Werte Studienbeginn			Werte nach 12 Monaten			Intervention vs. Vergleich		
	N ^a	MW	SD	N ^b	MW ^c	95 % [KI] ^c	MD ^c	[95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: adjustierte Mittelwertdifferenz aus MMRM; mITT: modified Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OMT: optimierte medikamentöse Therapie; PCS: körperlicher Summenscore; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey									

Tabelle 10: Ergebnisse aus H24-04 zum Endpunkt Nebenwirkungen (SUEs) – TRISCEND II; Auswertung nach 1 Jahr

SUEs PTs ^a	Transkatheter- Trikuspidal- klappenersatz			Alleinige OMT			Transkatheter- Trikuspidalklappenersatz vs. alleinige OMT		
	N	n	(%)	N	n	(%)	RR ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Häufige SUEs^d									
Herzinsuffizienz	259	25	9,7	133	12	9,0	1,07	[0,56; 2,06]	0,879
Herzinsuffizienz akut	259	19	7,3	133	12	9,0	0,81	[0,41; 1,62]	0,616
Stauungsinsuffizienz	259	19	7,3	133	11	8,3	0,89	[0,43; 1,81]	0,791
Vorhofflimmern	259	18	6,9	133	4	3,0	2,31	[0,80; 6,69]	0,126
Atrioventrikulärer Block komplett	259	19	7,3	133	2	1,5	4,88	[1,15; 20,63]	0,016
Bradykardie	259	14	5,4	133	0	0	14,95	[0,90; 248,62]	0,007
Pneumonie	259	13	5,0	133	4	3,0	1,67	[0,55; 5,02]	0,408
akute Nierenschädigung	259	19	7,3	133	9	6,8	1,08	[0,50; 2,33]	0,879
Weitere SUEs^e									
Arrhythmie	259	6	2,3	133	1	0,8	3,08	[0,37; 25,33]	0,323
Blutung an der Stelle eines Gefäßzugangs	259	5	1,9	133	0	0	5,67	[0,32; 101,76]	0,126
Herzperforation	259	3	1,2	133	0	0	3,61	[0,19; 69,33]	0,238
Thrombose an einem Herzklappenersatz	259	10	3,9	133	0	0	10,82	[0,64; 183,29]	0,023
Herzklappenprothesen- Regurgitation	259	3	1,2	133	0	0	3,61	[0,19; 69,33]	0,238
Funktionsstörung einer Herzklappenprothese	259	3	1,2	133	0	0	3,61	[0,19; 69,33]	0,238
Beschädigung eines Medizinprodukt-Kabels	259	2	0,8	133	0	0	2,58	[0,12; 53,29]	0,407
Funktionsstörung eines Medizinprodukts	259	2	0,8	133	0	0	2,58	[0,12; 53,29]	0,407
Tod ^f	259	1	0,4	133	2	1,5	0,26	[0,02; 2,81]	0,311
<p>a. MedDRA-Version unbekannt</p> <p>b. eigene Berechnung von RR (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen), und KI (asymptotisch)</p> <p>c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [11]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>d. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.</p> <p>e. Weitere SUEs, die aus inhaltlichen Gründen für die Bewertung relevant sind.</p> <p>f. Todesfälle, die der SOC „Verletzungen, geräte- und prozedurbezogene Komplikationen“ zugeordnet wurden.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OMT: optimierte medikamentöse Therapie; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>									